

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРЕНАТАЛЬНЫМ СТРЕССОМ

Л.Е. Беляева, В.А. Куликов

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В обзоре анализируются результаты экспериментальных исследований использования полифенола ресвератрола, вводимого животным на фоне беременности, развивающейся в неблагоприятных условиях, для минимизации последствий пренатального стресса. Особое внимание уделяется способности ресвератрола предотвращать нарушения поведения животных, перенесших пренатальный стресс, и корректировать дисфункцию эндотелия кровеносных сосудов у этих животных. Обсуждаются механизмы такого действия ресвератрола.

Ключевые слова: пренатальный стресс, последствия, ресвератрол.

В 1998 г. английский эпидемиолог D. J. Barker сформулировал теорию внутриматочного программирования болезней [1], в соответствии с которой воздействие неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды на беременную женщину способно вызвать у нее так называемый «адаптивный ответ», в свою очередь, вызывающий ответную реакцию у плода. Она может проявляться: изменением экспрессии генов и модификацией действия факторов транскрипции; изменением метаболических процессов в органах и тканях; модификацией синтеза и секреции гормонов, факторов роста и различных биологически активных веществ; изменением характера чувствительности рецепторов, а также других клеточных «молекулярных мишеней» к этим веществам [2]. Практически все системы организмов, перенесших пренатальный стресс, имеют морфологические и/или функциональные нарушения различной степени выраженности [3], что приводит к программированию целого ряда заболеваний, уменьшению продолжительности жизни таких индивидуумов, снижению качества их жизни и социального статуса [4, 5]. Более того, негативные последствия пренатального стресса «передаются» последующим поколениям [6]. Таким образом, пренатальный стресс имеет серьезные медицинские и социальные последствия. К сожалению, действие стрессоров на организм беременных женщин не всегда предотвратимо, и в таких условиях проблема минимизации последствий пренатального стресса особо актуальна. Нам представляется, что в этих условиях целесообразно использование нутрицевтиков – веществ, содержащихся в пищевых продуктах и обладающих доказанной биологической активностью. Одним из таких веществ может быть полифенол ресвератрол.

Ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен) относится к группе флавоноидов, т. е. веществ растительного происхождения, подавляющих рост паразитов и вырабатывающихся клетками растений в ответ на повреждение, вызванное механическими факторами, ультрафиолетовым излучением, химическими веществами, а также патогенными грибами и вирусами [7]. Впервые

ресвератрол был выделен японским исследователем доктором Mishio Takaoka [8] в 1940 г. из корней белой чемерицы, хотя известно, что это вещество входило в состав рецептов лекарств восточной медицины на протяжении более 2 000 лет. Ресвератрол содержится не менее, чем в 70 видах растений, включая чернику, голубику, черную смородину, гранаты, арахис, красный виноград (высокие концентрации этого полифенола обнаружены в его кожуре, косточках, деревянистых ножках и веточках) [9]. По химической структуре ресвератрол относится к полифенолам. В составе его молекулы имеются два фенольных кольца, соединенных между собой двойной стириновой связью. Наличие двойной связи объясняет существование двух пространственных изомеров – цис- и транс-ресвератрола, причем последний является более стабильным и биологически активным соединением [10]. При пероральном приеме ресвератрол обладает низкой биодоступностью, которая, впрочем, повышается в утренние часы и при его введении в организм одновременно с карбоксиметилцеллюлозой; коротким периодом полувыведения, а также химической нестабильностью [11, 12]. После всасывания ресвератрол быстро метаболизируется в печени, где он связывается с остатками глюкуроновой и серной кислот. Метаболиты ресвератрола также обладают биологической активностью [13]. В плазме крови ресвератрол связывается с альбуминами и липопротеинами низкой плотности. Выводится из организма ресвератрол с мочой и калом.

Ресвератрол обладает антиоксидантным, противовоспалительным, противоопухолевым, кардиопротекторным, нейропротекторным и многими другими свойствами [7]. Антиоксидантное действие ресвератрола комплексное, и обусловлено его способностью выступать в роли «скавенджера» не только активных форм кислорода, но и липидных и углеводородных радикалов, а также его способностью стимулировать экспрессию антиоксидантных ферментов [14]. Учитывая, что одним из важнейших механизмов раннего программирования заболеваний человека, обусловленного воз-

действием неблагоприятных факторов на материнский организм, является окислительный стресс [15], использование ресвератрола для предотвращения негативных последствий пренатального программирования патогенетически обоснованно. Так, ресвератрол, вводимый в организм беременных крыс (20 мг/кг/сут.), получавших пищу с низким содержанием в ней белка, в течение всей беременности, способствовал уменьшению образования в плаценте, а также в печени плодов активных форм кислорода (АФК) и малонового диальдегида (МДА) [16]. В исследовании, опубликованном A. Shan и соавт., было показано, что реперфузионное повреждение миокарда крыс, получавших диету с высоким содержанием в ней насыщенных жиров, и родившихся у матерей, которых подвергали экзогенной нормобарической гипоксии путем помещения беременных крыс в камеру, аэрируемую воздухом с 11 % содержанием в ней кислорода, характеризовалось повышенным образованием АФК в миокарде, по сравнению с таковым в группе крыс, родившихся у контрольных животных и получавших стандартную диету, на препарате изолированного сердца которых было воспроизведено ишемически-реперфузионное повреждение миокарда. При этом введение ресвератрола в диету в постнатальном периоде препятствовало выраженному окислительному стрессу и способствовало более быстрому восстановлению сократительной функции миокарда при моделировании синдрома «ишемии-реперфузии» на препарате изолированного сердца крыс группы «пренатальная гипоксия+диета с высоким содержанием жиров в постнатальном периоде» [17].

Пожалуй, наиболее хорошо изучено изменение функционирования нервной системы плода после пренатального стресса. У таких организмов нарушаются когнитивные функции (особенно способность к обучению и запоминанию), создаются предпосылки для развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности, депрессивных расстройств, шизофрении и аутизма в последующей жизни [4]. Основными патогенетическими механизмами таких расстройств являются: (1) изменения образования, действия, повторного захвата и разрушения нейротрансмиттеров; (2) нарушения нейрогенеза; (3) усиленная гибель клеток ЦНС в результате некроза, апоптоза или аутофагии; (4) локальное воспаление в ЦНС. Ресвератрол способен вмешиваться в эти патогенетические механизмы, предупреждая и/или минимизируя указанные выше расстройства. По крайней мере, такие эффекты ресвератрола были обнаружены в экспериментальных моделях стресса, моделируемого у половозрелых животных. Так, при однократном внутрибрюшинном введении самцам крыс линии Вистар транс-ресвератрола в дозе 10 или 20 мг/кг за 30 мин. до выполнения теста принудительного плавания в тесте было выявлено статистически значимое уменьшение времени иммобилизации крыс [18], что свидетельствует о его влиянии на ЦНС и антидепрессантном действии. Введение ресвератрола (80 мг/кг/внутрибрюшинно) в течение всего времени моделирования «хронического непредсказуемого стресса» способствовало предупреждению постстрессорных поведенческих нарушений

у крыс-самцов линии Вистар, снижению интенсивности ПОЛ, повышению активности СОД в гиппокампе, а также изменению активности протеинкиназ Akt и mTOR [19]. Известно, что протеинкиназа mTOR является «сенсором» нутритивного статуса клеток, и, наряду с протеинкиназой Akt, вовлечена в регуляцию многочисленных сигнальных путей. На такой же модели «хронического непредсказуемого стресса» было показано, что 35-дневное внутрибрюшинное введение ресвератрола в дозе 20 мг/кг способствовало улучшению нарушенной пространственной ориентации крыс; кроме того, ресвератрол способствовал снижению повышенных концентраций провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 в крови крыс [20]. Следовательно, антидепрессантное действие ресвератрола могло быть обусловлено подавлением локального воспаления в головном мозге. В другой экспериментальной модели аутизма, воспроизводимого у крыс путем введения им пропионовой кислоты в переднюю часть латерального желудочка мозга, 28-дневное внутрибрюшинное введение ресвератрола в дозе 5, 10 или 15 мг/кг дозозависимо нивелировало измененные поведенческие расстройства экспериментальных животных, а также способствовало уменьшению выраженности окислительного и нитрозилирующего стресса, предотвращало дисфункцию митохондрий, способствовало снижению повышенной концентрации ФНО- α и снижению повышенной экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 [21]. Противовоспалительное действие ресвератрола во многом обусловлено и его способностью подавлять активацию ключевого ядерного фактора транскрипции, запускающего развитие воспаления – NF- κ B. Такое действие ресвератрола было обнаружено в нейронах крыс гиппокампа и коры мозга, получавших внутрижелудочно этанол в течение первых двух недель постнатального развития, в течение которых процессы синаптогенеза у крыс максимально выражены. В этих нейронах под влиянием ресвератрола также уменьшалась экспрессия каспазы 3, что свидетельствует о способности ресвератрола подавлять апоптоз нейронов, вызванных действием этанола [22]. Антиапоптотическое действие ресвератрола при хроническом иммобилизационном стрессе было также показано группой Wang X.: внутрибрюшинное введение ресвератрола крысам в дозе 80 мг/кг в течение 3 недель способствовало увеличению экспрессии в нейронах гиппокампа мозгового нейротрофического фактора (BDNF), сниженной после иммобилизационного стресса, а также способствовало увеличению содержания в этих нейронах мРНК белка Bcl-2, относящегося к группе антиапоптотических белков семейства Bcl [23].

Показано, что ресвератрол способен корректировать последствия, вызванные неблагоприятными условиями перинатального периода у экспериментальных животных. Так, введение ресвератрола в организм беременных крыс, подвергавшихся иммобилизационному стрессу во время беременности, предотвращало снижение количества митохондрий в нейронах гиппокампа новорожденного потомства. Такое действие ресвератрола было обусловлено его способностью

активировать АМФ-зависимую протеинкиназу в нейронах гиппокампа потомства, перенесшего пренатальный стресс, что, в конечном итоге, способствовало уменьшению выраженности «окислительного стресса» и улучшению когнитивных функций такого потомства [24]. Ресвератрол также уменьшал выраженность окислительного стресса в гомогенате мозга 40-дневного потомства крыс, подвергавшихся иммобилизационному стрессу во время беременности, что, по-видимому, было одной из причин минимизации повреждения нейронов зубчатой извилины пренатально стрессированных крыс [25]. Этой же группой исследователей было установлено, что под влиянием ресвератрола повышалась сниженная в результате пренатального стресса экспрессия BDNF [26], что отчасти объясняет возможность коррекции с помощью ресвератрола нарушений нейрогенеза, вызванных пренатальным стрессом. Нами было показано, что под влиянием ресвератрола, вводимого беременным крысам (10 мг/кг/сут.), подвергавшимся хроническому стрессу (3-кратному лишению пищи в течение суток при потреблении воды *ad libitum*, 2-кратной 20-минутной иммобилизации в воде комнатной температуры, 2-кратному контакту с экскрементами кошек в течение суток), у их потомства повышалась сниженная двигательная активность и снижалась тревожность, выявляемые в тесте «открытое поле». Ресвератрол также способствовал снижению повышенной чувствительности к вызывающим боль тепловым стимулам и восстанавливал нарушенные моторно-координационные функции у пренатально стрессированного потомства. Эффекты от введения ресвератрола беременным крысам сохранялись у их потомства вплоть до 3-месячного возраста [27]. Таким образом, многочисленные данные экспериментальных исследований свидетельствуют о способности ресвератрола корректировать морфологические и функциональные расстройства ЦНС организмов, перенесших пренатальный стресс.

Сердечно-сосудистая система организмов, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, также страдает, что характеризуется нарушениями активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипертрофией миокарда и его электрическим «ремоделированием», развитием дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов и др. [28-30]. Помимо окислительного стресса, в основе патогенеза таких нарушений могут быть и эпигенетические механизмы, в частности, изменение характера химической модификации ДНК, действия «некодирующих» РНК и химическая модификация белков-гистонов. В процессах ацетилирования/деацетилирования белков-гистонов, одной из важнейших их химических модификаций, участвуют ферменты гистоновые ацетилазы и деацетилазы, соответственно. В эндотелиоцитах наилучшим образом изучено действие гистоновой деацетилазы сиртуина 1. Сиртуин 1 (SIRT1) – НАД⁺-зависимая гистоновая деацетилаза, аналог белка Sir2 у дрожжей, сосредоточенная в ядре и цитоплазме, удаляющая ацетильные группы от остатков аминокислот. В результате действия SIRT1 степень ацетилирования гистоновых и негистоновых бел-

ков уменьшается, изменяются процессы транскрипции генов и посттрансляционная модификация белков, что сопровождается изменением фенотипических свойств клеток. Показано, что в эндотелиоцитах SIRT1 напрямую активирует эндотелиоцитарную NO-синтазу (eNOS) посредством переноса ацетильных групп от остатков лизина в области кальмодулин-связывающего домена этого фермента к НАД⁺ [31]. Поскольку SIRT1 – редокс-зависимый протеин, важнейшим регулятором активности которого является НАД⁺, содержание которого отражает «энергетический статус» клетки, не удивительно, что при окислительном стрессе, являющемся универсальным механизмом дисфункции эндотелия, образование и активность этой гистоновой деацетилазы страдают [32]. Дисфункция эндотелиоцитов кровеносных сосудов может программироваться еще внутриутробно. Например, у крыс-самцов, матери которых испытывали голод во время беременности, выявлялась повышенная чувствительность кровеносных сосудов к эндотелину – мощному вазоконстриктору [33]. У потомства крыс, получавших во время беременности редуцированную диету, отмечались стойкое повышение среднего артериального давления и нарушение эндотелий зависимой (в ответ на введение ацетилхолина, брадикинина и субстанции Р) вазодилатации различных артериальных сосудов [34, 35]. У таких животных снижалось содержание eNOS, и уменьшалась ее активность в эндотелиоцитах аорты [36], а также снижалось содержание гуанилатциклазы и цГМФ в гладкомышечных клетках мозговых артерий [34]. Нами было показано, что «хронический непредсказуемый стресс» у беременных крыс способствует нарушению механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов у их половозрелого потомства-самцов вследствие гиперпродукции оксида азота индуцибельной NO-синтазой (iNOS) [37], в то время как у самок выявлялись косвенные признаки недостаточного образования NO эндотелиоцитарной NO-синтазой. Более того, нами было обнаружено уменьшение экспрессии SIRT1 в эндотелиоцитах и периваскулярных клетках коронарных сосудов пренатально стрессированного потомства [38].

Ресвератрол, способный повышать активность SIRT1 и стимулировать экспрессию eNOS [39], может устранять признаки дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов [40]. В эндотелиоцитах ресвератрол, стимулируя экспрессию SIRT1, вызывает деацетилирование не только eNOS с последующим увеличением ее активности и восстановлением эндотелий зависимой вазодилатации кольца аорты, но и деацетилирование различных факторов ядерной транскрипции, что устраняет провоспалительный и протромбогенный фенотип этих клеток [41]. Еще одним объяснением механизма коррекции дисфункции эндотелиоцитов под влиянием ресвератрола является его способность вызывать экспрессию фактора транскрипции «Kruppel-like 2 factor» (KLF2) [42], который не только активирует eNOS, но также способствует уменьшению экспрессии на поверхности этих клеток молекул клеточной адгезии и увеличению продукции эндотелиоцитами антиангиогенных факторов. Помимо восстановления нарушенной актив-

ности eNOS, ресвератрол способен снижать повышенную активность iNOS в различных типах клеток, включая клетки нервной и сердечно-сосудистой системы [43-46]. По-видимому, введение ресвератрола во время стресса беременным самкам вызывает стойкую репрессию гена iNOS у их потомства, которая сохраняется у них вплоть до половозрелого возраста. Доказано, что подобное действие ресвератрола может быть обусловлено как SIRT1-зависимыми механизмами, например, вследствие деацетилирования субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF- κ B [47], так и SIRT1-независимыми механизмами, например, с помощью посттрансляционной модификации активности гена iNOS путем изменения стабильности мРНК iNOS. Нами было выявлено накопление гистоновой деацетилазы сиртуина-1 в кардиомиоцитах и эндотелиоцитах коронарных сосудов крыс, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности и получали при этом ресвератрол [38]. Более того, введение ресвератрола беременным крысам на фоне моделирования у них стресса ограничивало выраженность морфологических изменений в миокарде их половозрелого потомства, способствовало повышению базального тонуса сосудов сердца, а также увеличению силовых и скоростных показателей сократительной функции сердец, изолированных из организмов их половозрелого потомства, в том числе, и благодаря изменению активности NO-синтазы у пренатально стрессированного потомства.

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что введение полифенола ресвератрола в организм беременных экспериментальных животных на фоне моделирования у них стресса существенным образом предупреждает морфологические и функциональные изменения ключевых систем организма, от адекватного функционирования которых зависят не только продолжительность, но и качество жизни. Изложенные выше факты указывают на целесообразность проведения дальнейших исследований эффективности и безопасности использования ресвератрола во время беременности, протекающей в неблагоприятных условиях, для минимизации последствий пренатального стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker, D. J. P. In utero programming of chronic disease / D. J. P. Barker // Clin. Sci. – 1998. – Vol. 95. – P. 115-128.
2. Беляева, Л. Е. Гинекологическая эндокринология: патофизиологические основы / Беляева Л. Е., Шебеко В. И. – Москва: Мед. лит, 2009. – С. 90 – 91.
3. Barker, D.J. Mother, babies, and disease in later life / D.J. Barker // BMJ. -1994. – P. 1-12; 132-134.
4. Szubert, S. Impact of stress on plasticity of brain structures and development of chosen psychiatric disorders / S. Szubert, A. Florkowski, K. Bobicska // Pol. Merkur. Lekarski. – 2008. – Vol. 24. – P. 140–162.
5. Bercovich, E. Long-term health effects in adults born during the Holocaust / E. Bercovich, L. Keinan-Boker, S.M. Shasha // Isr Med Assoc J. – 2014. – Vol. 16. – P. 203-207.
6. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations / T.B. Franklin [et al.] // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 68. – P.408-415.
7. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans / J. Gambini [et al.] // Oxid. Med. Cell. Long. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 837042. – P. 1-13.
8. Takaoka, M. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandifolium* Loes fil). / M.Takaoka // J.Fac. Sci. Hokkaido Imperial University. – 1940. – Vol. 3. – P. 1-16.
9. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries / S. Skrovankova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 24673-24706.
10. Trela, B.C. Resveratrol: isomeric molar absorptivities and stability / B.C. Trela, A.L. Waterhouse // J. Agric. Food Chem. – 1996. – Vol. 44, №5. – P. 1523-1527.
11. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers / L. Almeida [et al.] // Mol. Nutr. Food Res. – 2009. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. S7-S15.
12. The impact of aqueous solubility and dose on the pharmacokinetic profiles of resveratrol / S. Das [et al.] // Pharmaceut. Res. – 2008. – Vol. 25. – P. 2593-2600.
13. Pleiotropic mechanisms facilitated by resveratrol and its metabolites / B. Calamini [et al.] // Biochem. J. – 2010. – Vol. 429. – P. 273-282.
14. Resveratrol: new avenues for a natural compound in neuroprotection / M. Pallas [et al.] // Curr. Pharmacol. Des. – 2013. – Vol. 19, 38. – P. 6726-6731.
15. Effects of prenatal stress on free-radical lipid and protein oxidation and superoxide dismutase activity in cerebral cortex neurons and neuroglia in the rat brain / M.A. Flerov [et al.] // Neurosci. Behav. Physiol. – 2009. – Vol. 39, №4. – P. 371-375.
16. Resveratrol partially prevents oxidative stress and metabolic dysfunction in pregnant rats fed a low protein diet and their offspring / C.C. Vega [et al.] // J. Physiol. – 2016. – Vol. 594, №5. – P. 1483–1499.
17. Effect of resveratrol on metabolic and cardiovascular function in male and female adult offspring exposed to prenatal hypoxia and a high-fat diet / A. Shah [et al.] // J. Physiol. – 2016. – Vol. 594, №5. – P. 1465–1482.
18. The effects of resveratrol on rat behaviour in the forced swim test / J. Samardzić [et al.] // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2013. – Vol. 141, № 9-10. – P. 582-585.
19. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex / S. Liu [et al.] // Behav. Brain Res. – 2016. – Vol. 302. – P. 191-199.
20. Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress / Y. Yazir [et al.] // Physiol. Behav. – 2015. – Vol. 138. – P. 297-304.
21. Bhandari, R. Resveratrol suppresses neuroinflammation in the experimental paradigm of autism spectrum disorders / R. Bhandari, A. Kuhad // Neurochem. Int. – 2017. – Vol. 103. – P. 8-23.
22. Tiwari, V. Resveratrol prevents alcohol-induced cognitive deficits and brain damage by blocking inflammatory signaling and cell death cascade in neonatal rat brain / V. Tiwari, K. Chopra // J. Neurochem. – 2011. – Vol. 117, №4. – P. 678-690.
23. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK

- phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats / X. Wang [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2016. – Vol. 125. – P. 134-143.
24. AMPK activation prevents prenatal stress-induced cognitive impairment: modulation of mitochondrial content and oxidative stress / K. Cao [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 75. – P. 156-166.
 25. Madhyastha, S. Resveratrol for prenatal-stress-induced oxidative damage in growing brain and its consequences on survival neurons / S. Madhyastha, S.S. Sahu, G. Rao // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 25, №1. – P. 63-72.
 26. Madhyastha, S. Resveratrol improves postnatal hippocampal neurogenesis and brain derived neurotrophic factor in prenatally stressed rats / S. Madhyastha, S. Sekhar, G. Rao // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2013. – Vol. 31, №7. – P. 580-585.
 27. Ресвератрол предупреждает нарушения поведения крыс, перенесших пренатальный стресс / Л.Е. Беляева [и др.] // *Вестник ВГМУ.* – 2017. – Т. 16, №4. – С. 37-47.
 28. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: Findings from an occupational cohort of 25,843 employees / A.A. Davies [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1258-1262.
 29. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life / C.P. Leeson [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1264-1268.
 30. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine / S.R. de Rooij [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 86. – P. 1219-1224.
 31. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase / I. Mattagajasingh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 14855-14860.
 32. Protective role of SIRT1 in diabetic vascular dysfunction / M. Orimo [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 889-894.
 33. Maternal under-nutrition leads to endothelial dysfunction in adult male rat offspring independent of postnatal diet / C. Torrents [et al.] // *Br J Nutr.* – 2009. – Vol. 101. – P. 27-33.
 34. Altered vascular function in fetal programming of hypertension / D. Lamireau [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2992-2998.
 35. Exaggerated vasomotor response to ANGII in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet during gestation / C. Zydorczyk [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 1060-1068.
 36. Exposure to zinc deficiency in fetal and postnatal life determines nitric oxide system activity and arterial blood pressure levels in adult rats / A. Tomat [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104, № 3. – P. 382-389.
 37. Влияние пренатального стресса на активность индуцибельной NO-синтазы в сердцах крыс-самцов / Л.Е. Беляева [и др.] // *Новости медико-биол. наук.* – 2017. – Т. 16, №1. – С. 126-130.
 38. Экспрессия сиртуина-1 в миокарде половозрелых крыс, перенесших пренатальный стресс / Л.Е. Беляева [и др.] // *Фундаментальные и прикладные науки - медицине: материалы международной конференции, Минск, 6 октября 2017 г.* // *Новости медико-биол. наук.* – 2017, Т. 16, №1. – С. 14-15.
 39. Xia, N. Resveratrol and endothelial nitric oxide / N. Xia, U. Förstermann, H. Li // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19. – P. 16102-16121.
 40. Shear stress-induced mitochondrial biogenesis decreases the release of microparticles from endothelial cells / J.S. Kim [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, №3. – P. H425-H433.
 41. Resveratrol inhibits inflammation and ameliorates insulin resistant endothelial dysfunction via regulation of AMP-activated protein kinase and sirtuin 1 activities / Z. Liu [et al.] // *J. Diabetes.* – 2016. – Vol. 8, №3. – P. 324-335.
 42. Activation of SIRT1 by resveratrol induces KLF2 expression conferring an endothelial vasoprotective phenotype / J. Gracia-Sancho [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 85, №3. – P. 514-519.
 43. Resveratrol attenuates acute hypoxic injury in cardiomyocytes: correlation with inhibition of iNOS-NO signaling pathway / S. Wang [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 44, №3. – P. 416-421.
 44. Nuclear factor-kappa β regulates Notch signaling in production of proinflammatory cytokines and nitric oxide in murine BV-2 microglial cells / Q. Cao [et al.] // *Neuroscience.* – 2011. – Vol. 192. – P. 140-154.
 45. Neuroprotective effect of resveratrol against late cerebral ischemia reperfusion induced oxidative stress damage involves upregulation of osteopontin and inhibition of interleukin-1 β / H. Al Dera [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 68, №1. – P. 47-56.
 46. Anti-inflammatory effect of resveratrol in human coronary arterial endothelial cells via induction of autophagy: implication for the treatment of Kawasaki disease / F.C. Huang [et al.] // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2017. – Vol. 18, №1. doi: 10.1186/s40360-016-0109-2.
 47. SIRT1/Adenosine Monophosphate-Activated protein kinase α signaling enhances macrophage polarization to an anti-inflammatory phenotype in rheumatoid arthritis / S.Y. Park [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1135.

APPLICATION OF RESVERATROL FOR PREVENTION OF PRENATAL STRESS OUTCOMES

L.E. Belyaeva, V.A. Kulikov

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

The results of experimental investigations of polyphenol resveratrol introduction into pregnant animals, which were exposed to adverse stimuli, were analyzed in the present review. Special attention is given to the ability of resveratrol to prevent behavioural disorders and correct endothelial dysfunction of blood vessels of prenatally stressed experimental animals. Mechanisms of such resveratrol action are discussed.

Key words: prenatal stress, outcomes, resveratrol.